

## SYNTHÈSE D'ALLYLAMINES DEUTÉRIÉES EN POSITION SPÉCIFIQUE.

F. Le Coustumer<sup>●</sup>, M.F. Lautié<sup>●</sup>, P. Dizabo<sup>★★</sup>

Received on January 22, 1973.

## SUMMARY

The allylamines  $CH_2 = CH - CD_2NH_2$ ,  $CH_2 = CD - CH_2NH_2$ ,  $CH_2 = CD - CD_2NH_2$ , were prepared by reduction, by  $ALLiH_4 (D_4)$ , of anthracene adducts of acrylonitriles  $CH_2 = CH - CN$  and  $CH_2 = CD - CN$ . For the allylamines  $CD_2 = CH - CH_2NH_2$  and  $CD_2 = CH - CD_2NH_2$ , two methods are discussed: reduction either of the adduct anthracene - acrylonitrile  $CD_2 = CH - CN$ , or of the adduct anthracene - acrylamide  $CD_2 = CH - CONH_2$ .

The dideuterated -3,3 acrylonitrile and acrylic acid were prepared by a Wittig reaction. The allylamines were purified by G.L.C. and their purity were verified by N.M.R. spectroscopy.

## RESUME

Les allylamines  $CH_2 = CH - CD_2NH_2$ ,  $CH_2 = CD - CH_2NH_2$ ,  $CH_2 = CD - CD_2NH_2$ , ont été préparées par réduction par  $ALLiH_4$  (ou  $D_4$ ), des adduits anthracéniques des acrylonitriles  $CH_2 = CH - CN$  et  $CH_2 = CD - CN$ . Pour les allylamines  $CD_2 = CH - CH_2NH_2$  et  $CD_2 = CH - CD_2NH_2$ , deux méthodes sont décrites: réduction soit de l'adduit anthracène-acrylonitrile  $CD_2 = CH - CN$ , soit de l'adduit anthracène-acrylamide  $CD_2 = CH - CONH_2$ .

Les allylamines récupérées par décomposition de leurs adduits anthracéniques ont été purifiées par chromatographie en phase vapeur et leur pureté contrôlée par R.M.N.

---

★ Laboratoire de Chimie Physique, C.N.R.S., 2, rue Henri Dunant, 94320 THIAIS

★★ Laboratoire de Spectrochimie Moléculaire, Université de Paris VI, 8 rue Cuvier, 75230 PARIS CEDEX 05

Dans le cadre d'une étude spectroscopique entreprise au laboratoire sur les dérivés allyliques, nous avons été conduits à rechercher les méthodes de synthèses permettant d'introduire des atomes de deutérium en position spécifique dans le groupement allyle. Nous avons ainsi préparé les allylamines marquées suivantes :

$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CD}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2 = \text{CD} - \text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2 = \text{CD} - \text{CD}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CD}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2\text{NH}_2$  et  $\text{CD}_2 = \text{CH} - \text{CD}_2\text{NH}_2$ , qui, à notre connaissance, n'ont pas encore été décrites dans la littérature. Nous avons également préparé les chlorures :  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CD}_2\text{Cl}$  et  $\text{CD}_2 = \text{CD} - \text{CD}_2\text{Cl}$  et mis au point une méthode pouvant conduire aux allylamines deutériées non citées.

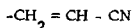
On sait que le groupement allyle est très réactif et subit facilement des réarrangements ; il faut donc choisir des synthèses excluant toute possibilité de transposition. Deux moyens peuvent être envisagés : soit introduire la double liaison en dernière étape par réaction de Wittig, soit partir d'un composé allylique deutérié et substituer le groupement  $\text{NH}_2$  à un autre groupement.

Nous avons éliminé le premier procédé car la réaction de Wittig ne peut pas être effectuée directement sur une amine (1). Quant à la substitution, elle doit se faire par une réaction de type  $\text{SN}_2$  (2) si le marquage sur le groupement allyle n'est pas symétrique. Les méthodes possibles déjà connues (3,4) nécessitent la préparation d'un halogénure d'allyle. Or cette dernière demande certaines précautions (5,6,7) si l'on ne veut pas avoir de transposition. Nous avons donc cherché un procédé plus général. Celui qui paraît le plus simple est la réduction de l'acrylonitrile. Cependant, l'agent réducteur ne doit pas agir sur la double liaison ; il faut donc la protéger. L'acrylonitrile donnant facilement des composés d'addition avec l'anthracène, il suffit de préparer cet adduit, de le réduire par  $\text{Al Li H}_4$  (ou  $\text{Al Li D}_4$ ) et de régénérer ensuite l'amine. Cette dernière étape est effectuée par chauffage à une température suffisamment élevée.

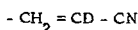
De plus, dans le cas de la didentériso-3,3 allylamine, nous avons également envisagé le remplacement de l'acrylonitrile par l'acide acrylique, facile à additionner à l'anthracène et qui, après transformation en amide, peut être réduit en amine.

Des composés d'addition de ce type ont déjà été utilisés en vue de la préparation d'alcools allyliques deutériés (8,9) et de l'allylamine  $^{14}\text{C}$  (10), mais cette dernière n'a pas été isolée. Nous exposerons d'abord les méthodes de préparation des différents acrylonitriles deutériés et de l'acide acrylique  $\text{CD}_2 = \text{CH} - \text{COOH}$  et leur transformation en allylamine. Puis nous considérerons le cas particulier de l'allylamine totalement deutériée.

## 1) PREPARATION DE L'ALLYLAMINE A PARTIR DE L'ACRYLONITRILE

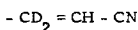


Ce produit est commercial et conduit à l'allylamine  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CD}_2\text{NH}_2$



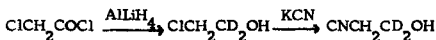
Celui-ci a été préparé par échange selon la méthode de Leitch (11). Il donne

les allylamines  $\text{CH}_2 = \text{CD} - \text{CH}_2\text{NH}_2$  et  $\text{CH}_2 = \text{CD} - \text{CD}_2\text{NH}_2$ .

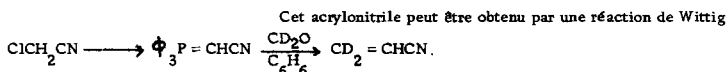


Il a déjà été obtenu (12) par échange du composé totalement deutérié dans un mélange  $H_2O + Ca(OH)_2$ , suivant la méthode de Leitch (11). Mais l'acrylonitrile  $-D_3$  est préparé par chauffage d'un mélange d'acétylène  $-D_2$  et d'acide cyanhydrique  $-D$  à  $430^\circ C$  sur oxyde de zinc. Nous avons cherché un procédé plus accessible nécessitant un appareillage plus courant.

Nous aurions pu penser utiliser le schéma réactionnel suivant :



Ce dernier est facile à déshydrater (12). Mais on sait que la réaction d'un cyanure alcalin sur une chlorhydrine se fait par l'intermédiaire d'un époxyde (14). Dans notre cas, l'époxyde étant symétrique, on doit obtenir un mélange  $CN - CD_2 - CH_2OH + CN - CH_2 - CD_2OH$  à 50% (aux effets isotopiques près). De même que Lee (15), nous avons vérifié ce mécanisme ; la précision de nos mesures n'a pas permis la mise en évidence de l'effet isotopique.

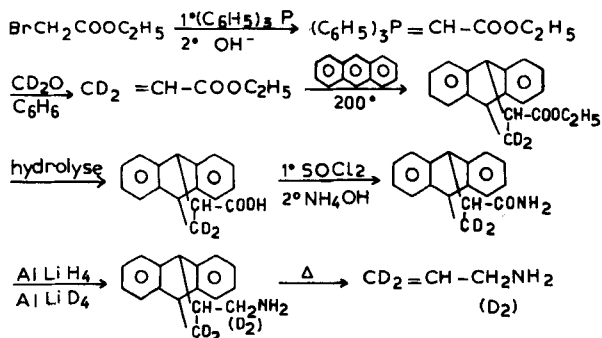


La réaction se fait facilement mais il se forme toujours du polyacrylonitrile.

Pour diminuer les risques de polymérisation, nous avons distillé rapidement le nitrile dès sa formation et l'avons recueilli dans un ballon contenant un peu d'hydroquinone. Il est ensuite transformé en adduit sans purification supplémentaire.

## 2) PREPARATION DE L'ALLYLAMINE A PARTIR DE L'ACIDE ACRYLIQUE

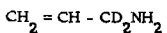
Nous avons utilisé le schéma réactionnel suivant :



Nous n'avons pas isolé l'acrylate d'éthyle afin de diminuer la polymérisation.

Le rendement moyen du passage du phosphorane au composé d'addition de l'acide acrylique est de 50%. Les étapes suivantes ont été décrites par Gensler et Koehler (10).





### 1) Adduit anthracène - acrylonitrile $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CN}$

L'acrylonitrile utilisé est commercial (PROLABO) et stabilisé avec 0,05% d'hydroquinone. On chauffe à reflux quatre heures une solution de 8,8g d'acrylonitrile, 29,6g d'anthracène (Baker) et 330 cm<sup>3</sup> de nitrobenzène (PROLABO). Puis on évapore le nitrobenzène sous vide et récupère un solide brun. Par recristallisation dans l'alcool éthylique, on obtient un produit cristallisé légèrement jaune. F : 108 - 109°.

$$F_{\text{litt.}} = 115 - 117^\circ \text{C} \quad (25)$$

Rendement : 85%

### 2) Réduction

Le tétrahydrofurane utilisé a été distillé deux fois sur  $\text{AlLiH}_4$  sous courant d'azote sec.

Une suspension de 5,1g de  $\text{AlLiD}_4$  dans 150 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte à une solution de 30g d'adduit dans 140 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le mélange est agité vigoureusement et chauffé à reflux trois heures après la fin de l'addition.

Lorsque le milieu réactionnel est revenu à la température ambiante, on ajoute très lentement 60 à 70 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On laisse en contact quelques heures puis termine l'hydrolyse par addition goutte à goutte d'une solution de 120 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique dans 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange comprenant deux phases est concentré à l'évaporateur rotatif jusqu'à obtention d'une pâte. Celle-ci est extraite à l'eau bouillante, filtrée, et la solution conservée au réfrigérateur une nuit. Après récupération du précipité, on lave avec une solution froide d'acide chlorhydrique à 1% et on essore sur verre fritté. Le chlorhydrate obtenu est un solide blanc. Le rendement est de 78%. Ce solide est dissous dans un mélange de 2,5l d'eau distillée, 1,3l d'éther et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution de soude à 10%. On décante, lave la couche étherée à l'eau distillée et sèche sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . L'éther est évaporé et on recueille un solide brun jaune très compact. Le rendement par rapport au chlorhydrate est quantitatif.

### 3) Décomposition

La réaction se fait suivant la méthode de Gensler et Koehler (10). On utilise un appareillage identique à celui d'une distillation courante sous atmosphère d'azote sec. Le réfrigérant est refroidi à -20°. Le ballon récepteur est plongé dans un bain à -10 -15°. Le produit qui distille entre 50 et 70° est recueilli et redistillé dans des conditions normales. Eb : 53 - 56°.

Rendement par rapport au produit de départ : 50%

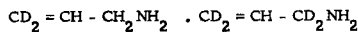
L'allylamine est alors purifiée par chromatographie en phase gazeuse.



L'acrylonitrile deutérié  $\text{CH}_2 = \text{CD} - \text{CN}$  est préparé par la méthode de Leitch (11). Le produit échangé

est distillé dans un tube contenant une trace d'hydroquinone. Il est ensuite transformé en adduit et réduit comme décrit précédemment, soit par l'hydrure, soit par le deutériure de lithium - aluminium.

On récupère les allylamines  $d_1$  et  $d_3$  avec un rendement équivalent à celui du produit hydrogéné.



1) Préparation de l'adduit anthracène - acide acrylique deutérié  $CD_2 = CH - COOH$

- Bromure de carbéthoxyméthyltriphénylphosphonium :

Il est préparé selon la méthode de Wittig (21). Le précipité est filtré, lavé au benzène, à l'éther de pétrole et séché sous vide.

- Carbéthoxyméthylènetriphénylphosphorane :

On utilise la méthode de Isler (20)

- Adduit anthracène - acide acrylique :

Un mélange de 40g du phosphorane précédent, 200 cm<sup>3</sup> de benzène anhydre et 3,6g de perdeutério-paraformaldéhyde (Merck-Darmstadt, 99 at D %) est chauffé à reflux avec agitation pendant 16 heures. Le liquide est ensuite distillé sous vide et recueilli dans un piège refroidi dans l'azote liquide et contenant une trace d'hydroquinone. On laisse la solution revenir à température ambiante, puis chauffe à l'autoclave à 200 ° en présence de 20g d'anthracène pendant 17 heures. Après refroidissement, on filtre, lave le précipité à l'éther et élimine les solvants sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Trois opérations semblables ont donné 60,3g de produit. Cet ester est hydrolysé par chauffage à reflux en présence de 100 cm<sup>3</sup> de soude à 20% et 50 cm<sup>3</sup> de méthanol pendant 5 heures. On filtre à chaud après avoir dilué par 50 cm<sup>3</sup> d'eau chaude. Le précipité est extrait deux fois à l'eau bouillante et les filtrats chauds sont acidifiés par l'acide chlorhydrique concentré. Les précipités obtenus sont filtrés, lavés à l'eau froide et séchés sous vide. On recueille 43,2g.

Rendement : 49%

2) Transformation en allylamine :

Le produit brut précédent est transformé en amine d'après le mode opératoire de Gensler et Koehler (10) en utilisant  $AlLiH_4$  ou  $AlLiD_4$  lors de la réduction de l'amide.

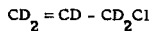
3) Préparation de ces deux allylamines par l'intermédiaire de l'acrylonitrile

- Préparation de l'acrylonitrile par la méthode de Wittig.

Le cyanométhylène triphénylphosphorane est préparé selon Tripett (22). 23,3g de ce produit, 2,3g de paraformaldéhyde et 100 cm<sup>3</sup> de xylène sec sont mis dans un ballon surmonté d'une tête de colonne à distiller avec réfrigérant descendant suivi d'une allonge à distillation et d'un ballon contenant un peu d'hydroquinone. On chauffe progressivement ; la réaction démarre assez vite. On recueille tout le liquide qui distille au dessous de 100°. Il se forme un peu de polymère dans la tête de colonne et le haut du réfrigérant. Le produit obtenu, mélangé à 40 cm<sup>3</sup> de

nitrobenzène et 12g d'anthracène est chauffé à reflux 4 heures et extrait comme précédemment décrit. Après deux recristallisations dans l'alcool, on obtient 8,9g (50%) d'un solide brun clair fondant à 110 - 112 °C (Litt F = 115-117°C (25) ).

La transformation en allylamine a déjà été décrite.



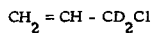
15g de propiolate de méthyle sont échangés deux fois avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau lourde par agitation à température ambiante pendant 15 heures en présence de quelques milligrammes de chaux. Le produit est récupéré par décantation, extraction de la solution aqueuse par l'éther anhydre, séchage des couches organiques sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> et évaporation du solvant.

a/ Réduction directe du propiolate de méthyle : le produit échangé est distillé avant d'être réduit. On utilise un ballon muni d'un réfrigérant ascendant avec garde à chlorure de calcium, d'un puits thermométrique, d'une ampoule à brome et d'un agitateur magnétique. L'appareillage est parcouru par un courant d'azote sec.

A 6g de AlLiD<sub>4</sub> dans 250 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre refroidi à 0°, on ajoute goutte à goutte 8,5g d'ester dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther sec à un rythme tel que la température reste constamment inférieure à 5°C. On maintient ensuite trois heures l'agitation à cette température puis laisse le mélange revenir à la température ambiante et agite encore 1h30. Après avoir refroidi dans un bain de glace, on hydrolyse par 15 cm<sup>3</sup> d'eau lourde (la température n'a pas dépassé 7°C pendant cette opération). On laisse agiter une nuit. On ajoute alors 10 cm<sup>3</sup> de soude à 10%, filtre, lave abondamment le précipité à l'éther et sèche les solutions organiques sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>. L'éther est distillé très lentement à l'aide d'une colonne Cadiot et la distillation terminée avec une microcolonne à bande tournante. On recueille 5,3g de produit entre 83 et 98 °C.

Celui-ci est transformé en chlorure selon la méthode classique (17). Par distillation on obtient 2,3g. Eb 45°C.

b/ Passage par l'intermédiaire d'un adduit anthracénique : ce dernier est préparé par la méthode de Hill (18) et deutérié en modifiant le procédé de Majerski (9) par addition de 200 mg de Pt O<sub>2</sub> pour 600 mg de Pd/C. L'ester est ensuite réduit suivant Barlett (19) et l'alcool allylique récupéré par décomposition de l'adduit entre 300 et 350°, puis purifié par distillation (rendement 60%). Il est transformé en chlorure comme précédemment.



L'adduit anthracène - acrylate d'éthyle est préparé par la méthode de Barlett (19) puis réduit et décomposé selon Majerski (9). Il est ensuite transformé en chlorure (6).

3,85g d'alcool allylique CH<sub>2</sub> = CH - CD<sub>2</sub>OH additionnés de 1,5 cm<sup>3</sup> de pyridine sont refroidis à 0°C dans un ballon équipé d'un réfrigérant refroidi à -10° et muni d'une garde à chlorure de calcium. On ajoute goutte à goutte 1,9 cm<sup>3</sup> de PCl<sub>3</sub> avec agitation. On laisse agiter deux heures à température ambiante. Les produits volatils sont distillés sous vide et recueillis dans un piège refroidi à l'azote liquide. Le distillat est traité par une solution de carbonate de sodium. Par décantation, on recueille le chlorure d'allyle et le sèche sur CaCl<sub>2</sub>. Rendement 50%. La pureté du produit a été contrôlée par spectroscopie infra-rouge et RMN. Le spectre RMN montre l'absence de

deutérium sur le CH<sub>2</sub> vinylique.

#### SYNTHESE DE GABRIEL

Nous avons adapté la méthode de Roberts (23), 5g de chlorure d'allyle, 12,5g de phthalimide potassique et 25 cm<sup>3</sup> de diméthyl formamide sont chauffés avec agitation à 110 - 120° pendant 1 heure dans un ballon équipé d'un réfrigérant à -10°. La température est ensuite portée à 160° pendant 1/2 heure. On verse le mélange chaud sur de la glace, extrait avec 5 x 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme, lave les solutions organiques avec successivement KOH 1N une fois, H<sub>2</sub>O une fois, HCl 0,5N une fois puis deux fois H<sub>2</sub>O. On les sèche sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> et évapore le chloroforme sous vide. On récupère 8,5g (70%).

$$F = 64 - 65^\circ$$

$$F_{\text{litt}} = 68,5 - 70,5^\circ \text{ (24)}$$

Ce produit, en solution dans 40 cm<sup>3</sup> d'alcool est chauffé à reflux en présence de 3,2g d'hydrazine hydratée pendant 1 heure 30. On laisse refroidir et ajoute 5cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité est filtré et extrait à l'eau. La solution aqueuse est évaporée à sec sous vide et le résidu traité lentement, en refroidissant, par une solution de 3,8g de potasse dans 7cm<sup>3</sup> d'eau. Par distillation sous vide et piègeage dans l'azote liquide après passage sur un tube de potasse, on obtient 1,6g d'allylamine.

Rendement 60%, soit 40% par rapport au chlorure.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. SNER V. Ph., SUVOROV N. V., Zh Vsesojuz Khim. Obshchest, D.I. Mendeleva SSSR, 15, 470 (1970)
2. DEWDFE R. H., YOUNG W. G., Chem. Rev. 56, 753 (1956)
3. BLATT A. H., Organic Synthèses Collective Vol. 2, John Wiley and Son, 1943, 24
4. SAHA N. N., DUTTA P. K., MUKHERJI S. M., Science et Culture, 18, 152 (1952)
5. SHARMAN S. H., CASERIO F. F., NYSTROM R. F., LEAK J. C., YOUNG W. G., J. Amer. Chem. Soc., 80, 5965 (1958)
6. HUMSKI K., MOLOJCIC R., BORCIC S., SUNKO D. E., J. Amer. Chem. Soc., 92, 6534 (1970)
7. STORK G., GRIECO P. A., GREGSON M., Tetrahédon Letters, 1393 (1969)
8. KUKLAND J. J., LUTZ R. P., Chem. Comm., 18, 1097 (1968)
9. MAJERSKI Z., RAGUE SHLEYER P. Von, J. Amer. Chem. Soc., 93, 665 (1971)
10. GENSLE W. J., KOEHLER W. R., J. Org. Chem., 27, 2754 (1962)
11. LEITCH L. C., Can. J. Chem., 35, 345 (1957)
12. TADOKORO H., MURAHASHI S., YAMADERA R., KAMEI T., J. Polymer Sci. Pt A, 1, 3029 (1963)
13. NAITO T., YOSHIKAWA T., ISHIKAWA F., ISODA S., OMURA Y., TAKAMURA I., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 13, 869 (1965)
14. NORMANT H., Chimie Organique, Masson et Cie, 1963, 161



15. LEE C.C., a/ Communication privée  
b/ J. Lab. Comp. VII, 46 (1971)
  16. MOUREU C., BONGRAND J.C., Ann. Chimie, 14, 47 (1920)
  17. VOGEL A.I., a text book of Practical Organic Chemistry, Longmans, 1964, 276
  18. HILL R.K., NEWKOME G.R., J. Org. Chem., 34, 740 (1969)
  19. BARTLETT P.D., TATE F.A., J. Amer. Chem. Soc., 75, 91 (1953)
  20. ISLER O., GUTMANN H., MONTAVON M., RUEGG R., RYSER G., ZELLER P., Helv. Chem. Acta, 40, 1242 (1957)
  21. WITTIG G., HAAG W., Chem. Ber., 88, 1654 (1955)
  22. TRIPETT S., WALKER D.M., J. Chem. Soc., 3874 (1959)
  23. ROBERTS J.D., MAZUR R.H., J. Amer. Chem. Soc., 73, 2509 (1951)
  24. TERADA A., Nippon Kagaku Zasshi, 81, 1773 (1960)
  25. BROWN P., COOKSON R.C., Tétrahédron, 21, 1993 (1965)
-